

FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA – NOVAS PERSPECTIVAS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Edson de Jesus Sá¹; Everardo Joaquim Gonçalves dos Santos²; Felipe Brasileiro Lima³; Heverton Garcia de Oliveira⁴; João Diego Cabral Lima⁵; José Guilherme Gomes de Albuquerque Avelino⁶; Pedro Victor Freitas Medrado⁷; Vinícius Alves Santos⁸; Welisson Conrado Carvalho⁹; Yan de Castro Souza¹⁰.

^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}Graduando, Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, Pernambuco
DOI: 10.47094/IIICNNESP.2022/152

PALAVRAS-CHAVE: Febre. Diagnóstico. Manejo.

ÁREA TEMÁTICA: Outras

INTRODUÇÃO

Febre de Origem Indeterminada (FOI) é a presença de quadro febril por no mínimo três semanas com temperatura retal $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, e não decorrente de doença autolimitada e transitória conhecida (CUNHA; LORTHOLARY; CUNHA, 2015). Caracteristicamente não apresenta sinais ou sintomas localizados, e as alterações de exames laboratoriais e de imagem são inespecíficas. A importância dessa definição é a exclusão dos quadros mais comuns de febre, causados por doenças infecciosas autolimitadas ou hipertermia habitual. A FOI atualmente é classificada em quatro categoriais: clássica, nosocomial, associada à imunodeficiência e a relacionada ao HIV. O diagnóstico diferencial da FOI é um dos mais amplos na Medicina, com mais de 200 etiologias possíveis, o que ressalta a importância de estudos sobre a condição (BHARUCHA; COCKBAIN; BROWN, 2016).

Sobre as definições de FOI em diversos grupos, a clássica é definida como a febre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ aferida em várias ocasiões, com duração maior do que três semanas, e com ausência de diagnóstico após 3 dias de investigação hospitalar ou três consultas ambulatoriais. A FOI nosocomial, ou associada a cuidados de saúde, é definida como o quadro febril em pacientes internados na ausência de infecção ou doença incubada à admissão, e sem diagnóstico após três dias apesar de investigação diagnóstica, incluindo cultura microbiológica. A FOI associada a imunodeficiência é aquela que ocorre em pacientes com neutrófilos $< 500\text{mm}^3$, e que também passaram por investigação diagnóstica adequada, incluindo cultura microbiológica. Por fim, a FOI associada ao HIV está presente nos pacientes com infecção confirmada, com duração maior que três semanas em regime ambulatorial ou três dias em pacientes internados (WRIGHT; AUWAERTER, 2020).

A abordagem da FOI requer a associação do conhecimento das doenças que podem produzi-la, e filtrando baseado na nosologia prevalente do ambiente de origem do paciente, de acordo com a epidemiologia local. Não há diretrizes que imputem quais exames complementares devem ser pedidos, portanto importância enorme deve ser dada aos dados clínicos e epidemiológicos ao iniciar a propedêutica (GURVEN *et al.*, 2020). Por ser ainda um grande problema de saúde pública, de prevalência indeterminada devido à miríade de etiologias prováveis, este estudo tem como objetivo as principais perspectivas e caminhos do diagnóstico da FOI.

METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão de literatura não sistematizada foram consultadas as seguintes bases de dados: Pubmed, Medline, Google Scholar e SciELO. Para a realização da busca de literatura, foram cruzados os descritores “fever of unknown origin”,

“diagnosis”, “propaedeutics”, “etiology” e “management”. Foram selecionados artigos em inglês e português publicados entre o período de 2009 – 2022. Inicialmente foi realizada uma triagem dos artigos, onde foram excluídos artigos desatualizados ou não condizentes com a temática a ser abordada, escritos em demais idiomas ou artigos publicados em um período que difere do desejado. Após isso, foram selecionados e analisados criteriosamente 15 artigos acadêmicos para a construção desta revisão de literatura.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As causas da FOI são podem ser agrupadas em quatro categorias: infecções, doenças do tecido conjuntivo, neoplasias e diversas. As infecções são as causas mais comuns, comprometendo de 25 a 50% dos pacientes. No paciente infectado pelo HIV, devem ser procuradas infecções oportunistas como tuberculose, citomegalovírus e infecções por micobactérias atípicas. Em seguida, as doenças comuns do tecido conjuntivo associadas a FOI incluem lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, arterite temporal e artrite reumatoide. Nas causas neoplásicas, destacam-se linfoma, carcinoma renal, carcinoma hepatocelular, leucemia e metástases em gerais. Por fim, as causas diversas mais comuns de FOI são reação farmacológica, tromboembolismo venoso, embolia pulmonar recorrente, febre factícia, doença inflamatória intestinal e sarcoidose. Vale destacar que até cerca de 10% dos pacientes adultos não terão a causa de FOI identificada mesmo após investigação extensiva (FUSCO *et al.*, 2019).

A partir do momento que se identifica uma FOI, a equipe profissional deve refazer a anamnese e exame físico iniciais, buscando intensivamente detalhes que tenham passados despercebidos. A investigação de potenciais pistas diagnósticas é obrigatória, sendo representadas por sinais focais, sintomas e anormalidades que possam apontar para um diagnóstico. Apenas com essas pistas que uma lista limitada de etiologias pode ser proposta, e a investigação extensiva pode ser iniciada. Em pacientes com quadros clínicos duvidosos, fundoscopia e a dosagem de crioglobulinas mostrou-se a mais eficaz em estágios iniciais. Com o passar dos dias, biópsia de artéria temporal, biópsia de medula óssea, tomografia computadorizada (TC) de abdome e TC de tórax passaram a ser mais úteis em casos avançados. Vale ressaltar que todas essas investigações devem ser baseadas na epidemiologia local e nas ferramentas diagnósticas disponíveis (KUBOTA *et al.*, 2021).

O passo final da investigação diagnóstica é repetir a anamnese, exame físico e revisar todos os exames laboratoriais e de imagem, incluindo aqueles anteriores ao quadro atual. Caso nenhum novo sinal orientador surja, deve-se considerar esperar que novas pistas apareçam antes de refazer a investigação, a não ser que o quadro do paciente não seja estável e piore gradativamente (SPERNOVASILIS *et al.*, 2020). No tratamento da FOI, em pacientes estáveis com diagnóstico ainda desconhecido, anti-inflamatórios não-esteroidais podem ser usados como antipiréticos, na tentativa de reduzir o quadro febril. Antibióticos e terapia anti-inflamatória com glicocorticoides devem ser reservados apenas para quando o diagnóstico está estabelecido, já que a FOI em geral possui prognóstico positivo, e o tratamento medicamentoso precoce pode mascarar a condição estabelecida, como ocorre nas viroses (BHARUCHA, T. *et al.*, 2017).

O tratamento empírico para tuberculose deve ser ponderado na presença de granulomas em qualquer exame histopatológico, infiltrados pulmonares e derrames pleuras sem esclarecimento, mesmo sem identificação de microrganismo. Além disso, a doença de Still também pode ser tratada de forma precoce se suspeita, com uso de salicilatos, fenilbutazona ou corticoides. Na suspeita de arterite temporal, pode ser iniciada aspirina em dose anti-inflamatória. Lembrar que mesmo nesses casos a investigação diagnóstico não deve suspensa até que haja total confirmação. Caso a hipótese venha a ser descartada, a terapia deve ser suspensa (SANTANA *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando se é possível diagnosticar a etiologia da FOI após observação prolongada de duração < 6 meses, o prognóstico é geralmente favorável, apesar da febre ser uma situação desconfortável ao paciente. Avanços nos diagnósticos moleculares, como o sequenciamento de DNA ou RNA, podem significar o fim do dilema de determinar as causas de FOI, mas esses por enquanto possuem fácil acesso somente em centros de alta tecnologia em países desenvolvidos. Até que essa tecnologia esteja disponível a todos, é importante que os clínicos e intensivistas continuem treinando a capacidade de diagnosticar a etiologia e tratar casos de FOI..

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

- BHARUCHA, T.; RUTHERFORD, A.; SKEOCH, S.; ALAVI, A.; BROWN, M.; GALLOWAY, J.; MILLER, R.; LLEWELYN, M.; JENKINS, N.; LAMBOURNE, J.; COSGROVE, C.; MOORE, E.; CONLON, C.; NICFHOGARTAIGH, C.; AGRANOFF, D.; USTIANOWSKI, A.; PARKER, B.; GULLICK, N.; SNOWDEN, N.; ... MARKS, D. **Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise.** *Clinical Radiology*, vol. 72, no. 9, p. 764–771, Sep. 2017. DOI 10.1016/j.crad.2017.04.014.
- BHARUCHA, Tehmina; COCKBAIN, Beatrice; BROWN, Michael. **Pyrexia of unknown origin in clinical practice.** *British Journal of Hospital Medicine*, vol. 77, no. Sup10, p. 579–583, Oct. 2016. DOI 10.12968/hmed.2016.77.10.579.
- CUNHA, Burke A.; LORTHOLARY, Olivier; CUNHA, Cheston B. **Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach.** *The American Journal of Medicine*, vol. 128, no. 10, p. 1138.e1-1138.e15, Oct. 2015. DOI 10.1016/j.amjmed.2015.06.001.
- FUSCO, Francesco Maria; PISAPIA, Raffaella; NARDIELLO, Salvatore; CICALA, Stefano Domenico; GAETA, Giovanni Battista; BRANCACCIO, Giuseppina. **Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review.** *BMC Infectious Diseases*, vol. 19, no. 1, p. 653, 22 Dec. 2019. DOI 10.1186/s12879-019-4285-8.
- GURVEN, Michael; KRAFT, Thomas S.; ALAMI, Sarah; ADRIAN, Juan Copajira; LINARES, Edhitt Cortez; CUMMINGS, Daniel; RODRIGUEZ, Daniel Eid; HOOPER, Paul L.; JAEGGI, Adrian V.; GUTIERREZ, Raul Quispe; SUAREZ, Ivan Maldonado; SEABRIGHT, Edmond; KAPLAN, Hillard; STIEGLITZ, Jonathan; TRUMBLE, Benjamin. **Rapidly declining body temperature in a tropical human population.** *Science Advances*, vol. 6, no. 44, 30 Oct. 2020. DOI 10.1126/sciadv.abc6599.
- KUBOTA, Kazuo; TANAKA, Noriko; MIYATA, Yoko; OHTSU, Hiroshi; NAKAHARA, Tadaki; SAKAMOTO, Setsu; KUDO, Takashi; NISHIYAMA, Yoshihiro; TATEISHI, Ukihide; MURAKAMI, Koji; NAKAMOTO, Yuji; TAKI, Yasuyuki; KANETA, Tomohiro; KAWABE, Joji; NAGAMACHI, Shigeki; KAWANO, Tsuyoshi; HATAZAWA, Jun; MIZUTANI, Youichi; BABA, Shingo; ... KOBAYAKAWA, Masao. **Comparison of 18F-FDG PET/CT and 67Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan.** *Annals of Nuclear Medicine*, vol. 35, no. 1, p. 31–46, 9 Jan. 2021. DOI 10.1007/s12149-020-01533-z.
- SANTANA, Leonardo Fernandes e; RODRIGUES, Mateus de Sousa; SILVA, Marylice Pâmela de Araújo; BRITO, Rodrigo José Videres Cordeiro de; NICACIO, Jandir Mendonça; DUARTE, Rita Marina Soares de Castro; GOMES, Orlando Vieira. **Fever of unknown origin – a literature review.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 65, no. 8, p. 1109–1115, Aug. 2019. DOI 10.1590/1806-9282.65.8.1109.
- SPERNOVASILIS, Nikolaos; TSIOUTIS, Constantinos; MARKAKI, Lamprini; ZAFEIRI, Maria; SOUNDOULOUNAKI, Stella; GIKAS, Achilleas. **Fever of unknown origin caused by infectious diseases in the era of migrant and refugee crisis.** *Travel Medicine and*

Infectious Disease, vol. 33, p. 101425, Jan. 2020. DOI 10.1016/j.tmaid.2019.05.011.
WRIGHT, William F; AUWAERTER, Paul G. **Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma.** Open Forum Infectious Diseases, vol. 7, no. 5, 1 May 2020. DOI 10.1093/ofid/ofaa132.